

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 4 0 7 号	学位授与年月日	平成 1 7 年 1 0 月 2 1 日
氏 名	長谷川 晃 三		
論文題目	Estimation of bone mineral density and architectural parameters of the distal radius in hemodialysis patients using peripheral quantitative computed tomography (末梢骨用定量的ＣＴによる血液透析患者における橈骨遠位部の骨密度と幾何学的パラメーターについての検討)		

博士(医学) 長谷川 晃 三

論文題目

Estimation of bone mineral density and architectural parameters of the distal radius in hemodialysis patients using peripheral quantitative computed tomography

(末梢骨用定量的CTによる血液透析患者における橈骨遠位部の骨密度と幾何学的パラメーターについての検討)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

骨の力学的強度を規定する因子として、骨密度及び骨の幾何学的構造が挙げられる。これまで血液透析患者においては、海綿骨骨密度は維持され皮質骨骨密度は減少すると報告されているが、骨の幾何学的構造についての報告はない。本研究の目的は、血液透析患者の橈骨をperipheral quantitative computed tomography(末梢骨用定量的CT)を用いて、非侵襲的に海綿骨と皮質骨とに分離して測定、橈骨横断面像から幾何学的強度を算出することにより、骨生検を行うことなく血液透析患者の骨変化の徴候を示す重要な予測因子を明らかにすることである。

〔材料ならびに方法〕

対象は血液透析患者83例で、男性26例(平均年齢42歳)、女性57例(平均年齢56歳)、平均透析期間は92ヵ月(1～299ヵ月)であった。原疾患は、糸球体腎炎47例、糖尿病性腎症30例、腎硬化症5例、多発性のう胞腎1例であった。

コントロール群としては健常ボランティア男性60例(平均年齢38歳)、女性432例(平均年齢51歳)を用いた。

末梢骨用定量的CTを用い、橈骨遠位端4%部を海綿骨と皮質骨とに分離して測定し、同時に得られた橈骨横断面像から幾何学的強度の指標として皮質骨断面積(CBA)、皮質骨厚(C-th)、皮質骨の断面二次モーメント(Im)、極モーメント(Ip)を算出した。

血清アルカリフォスファターゼ(s-ALP)、カルシウム(s-Ca)、リン(s-P)、インタクト副甲状腺ホルモン(i-PTH)の測定も行った。

統計学的分析として、二群間の比較はStudent's t-testを用いた。また、骨密度や幾何学的パラメーターをそれぞれ目的変数とし、透析期間や副甲状腺ホルモンなどの因子を説明変数として、単回帰・重回帰分析を行った。

〔結果〕

血液透析患者の海綿骨骨密度(BMD_T)は、40歳代の男性を除いて健常者と有意な差がみられなかった。これに対し、皮質骨骨密度(BMD_C)は、男性例及び60歳代、70歳代を除いた女性例において、健常者に比べ有意に減少していた。また血液透析患者のCBA、C-th、Im、Ipは70歳代女性を除いて、健常者に比べ有意に減少していた。

また単回帰分析において、透析期間は患者のBMD_Tと有意な関連はなかったが、BMD_C、CBA、C-th、Im、Ipとは負の関連を認めた。s-ALP、i-PTHも透析期間と同様にBMD_C、CBA、C-th、Im、Ipと負の関連を認めた。

重回帰分析においては、 BMD_T はどのパラメーターとも関連を認めなかったが、 BMD_c 、CBA、C-th、Im、Ipの減少は、透析期間と一部のs-Caにて30～40%の確率で説明可能であった。男性に関してはデータが不足していたため単回帰・重回帰分析は行っていない。

〔考察〕

末期腎不全患者のうち72%では透析開始前に組織学的に明らかな骨変化が生じていること、さらに長期血液透析は骨合併症を引き起こす原因となると報告されている。本研究においては透析期間が1から299ヵ月の範囲に及んでおり、骨病変が血液透析と腎不全によるものか、腎不全そのものによるものかについては明らかでなかった。

血液透析患者の骨密度測定による研究では、骨密度は脊椎骨では維持され、末梢皮質骨では減少するとされてきた。しかし骨を同一部位で、海綿骨と皮質骨とを分離して測定、検討した報告はなく、これが末梢骨用定量的CTでは非侵襲的に行える。

本研究の結果、血液透析患者では、 BMD_T は有意な増減を認めなかったが、 BMD_c は有意な減少を認めた。この結果は過去の報告を支持していた。また、幾何学的強度の指標であるCBA、C-th、Im、Ipは、健常者と比較して有意に減少していた。 BMD_c だけでなく幾何学的パラメーターの低下は、血液透析患者に骨折の危険性をもたらすと考えられた。

本研究から、骨変化の徴候を示す最も重要な予測因子は透析期間であることが示された。またs-ALP及びi-PTHも透析期間に続く予測因子であることも明らかとなった。長期血液透析は皮質骨の脆弱性をもたらすため、s-ALP及びi-PTHの高値が持続しないように至適レベルを維持することが必要である。

〔結論〕

血液透析患者では、骨密度だけでなく幾何学的構造の面からも皮質骨骨強度が低下していた。骨変化の徴候を示す最も重要な予測因子は透析期間であり、またs-ALP及びi-PTHの増加もそれに続く予測因子であった。

論文審査の結果の要旨

慢性腎不全においては、リンの排泄低下、ビタミンD活性化の障害によるカルシウムの腸管での吸収減少、などにより線維性骨炎、骨軟化症などの腎性骨異常栄養症が生じる。骨の力学的強度は、骨密度とともに骨の幾何学的構造が関与することが知られている。これまで血液透析患者の骨密度について海綿骨では維持されるが、皮質骨では減少すると報告されている。しかし海綿骨と皮質骨の骨密度を異なった部位で測定した報告がほとんどで、同一部位の海綿骨と皮質骨の骨密度を同時に比較検討されることはなかった。申請者は、血液透析患者の橈骨をperipheral quantitative computed tomography(末梢骨用定量的CT)を用いて、海綿骨と皮質骨とに分けてその骨密度を同時に非侵襲的に測定するとともに、橈骨横断面像から幾何学的強度を算出し、骨生検を行うことなく血液透析患者の骨変化の予測因子を明らかにしようとした。

血液透析患者83例(男性26例{平均年齢42歳}、女性57例{平均年齢56歳}、平均透析期間92ヵ月{1～299ヵ月})を対象とし、対照群としては健常人492例(男性60例{平均年齢38歳}、女性432例{平均年齢51歳})を用いた。末梢骨用定量的CTを用い、橈骨遠位端4%部を海綿骨と皮質骨とに分離して測定し、同

時に得られた橈骨横断面像から幾何学的強度の指標として皮質骨断面積(CBA)、皮質骨厚(C-th)、皮質骨の断面二次モーメント(Im)、極モーメント(Ip)を算出した。また、透析患者については、採取した血清を用い、アルカリフォスファターゼ(s-ALP)、カルシウム(Ca)、リン(P)、インタクト副甲状腺ホルモン(i-PTH)を測定した。統計学的分析として、二群間の比較はStudent's t-testを用いた。また、骨密度や幾何学的パラメーターをそれぞれ目的変数とし、透析期間やi-PTHなどの因子を説明変数として、単回帰・重回帰分析を行った。

血液透析患者の海綿骨骨密度(BMD_T)は、40歳代の男性を除いて健常者と有意な差がみられなかった。これに対し、皮質骨骨密度(BMD_C)は、男性例及び60歳代、70歳代を除いた女性例において、健常者に比べ有意に減少していた。また血液透析患者のCBA、C-th、Im、Ipは70歳代女性を除いて、健常者に比べ有意に減少していた。

また単回帰分析において、透析期間、s-ALP、i-PTHは患者のBMD_Tと有意な相関はなかったが、BMD_C、CBA、C-th、Im、Ipとはいずれも負の有意な相関を認めた。

重回帰分析においては、BMD_Tはどのパラメーターとも関連を認めなかったが、BMD_C、CBA、C-th、Im、Ipの減少は透析期間や血清Ca値が寄与因子であること、この2者によって10～40%説明が可能であることが明らかとなった。男性に関してはデータが不足していたため単回帰・重回帰分析は行っていない。

今回の研究結果から、末梢骨用定量的CTにより、橈骨における海綿骨と皮質骨の骨密度を分離して、同時に測定することにより、「血液透析患者では皮質骨の骨密度減少が選択的に生じる」とする過去の報告を確認すると共に、骨密度とともに骨力学的強度を規定する骨の幾何学的構造も変化し、骨折しやすい状況にあることを明らかにした。また、これらの骨変化には透析期間が長くなること、血清Ca値が低下することが強く関与することを明らかにした。

申請者が本研究の中で、血液透析患者において海綿骨と皮質骨の骨密度を分離して同時に測定し、透析患者における骨密度の減少が骨皮質に選択的に生じること、骨密度とともに骨力学的強度を規定する骨の幾何学的構造も変化し、骨折しやすい状況にあることを明らかにした点を審査委員会は高く評価した。

審査の過程において、審査委員会は次のような質問を行った。

- 1) 血液透析患者と対照群の選択方法について
- 2) 透析期間が骨密度等に影響したのは、透析の影響か、慢性腎不全の経過が長くなったことによるか
- 3) 血液透析患者の群以外に、透析導入以前の群について検討を行ったか
- 4) 末梢骨用定量的CTの精度について
- 5) 末梢骨用定量的CTにおけるthresholdの根拠について
- 6) 末梢骨用定量的CTの利点について
- 7) 末梢骨用定量的CTにおける、対照群の骨密度の加齢による推移について
- 8) 末梢骨用定量的CTにおける、骨粗鬆症例の骨密度変化について
- 9) モーメントの計算方法と意義について
- 10) 橈骨骨密度から大腿骨頸部骨折のリスクは予測可能か
- 11) 骨密度と幾何学的パラメーターについて、糖尿病患者ではどのような結果が予想されるか
- 12) 骨密度と幾何学的パラメーターについて、腹膜透析患者ではどのような結果が予想されるか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	菱	田	明	
	副査	阪	原	晴	海
		副査	堀	内	健太郎